

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 111

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jasraj BHAGEERUTTY

Né le 14 Avril 1926, à l'ILE MAURICE (Océan Indien)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'AMMONIEMIE
EN PATHOLOGIE HEPATIQUE

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

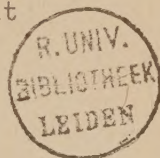
Jasraj BHAGEERUTTY

né le 14 avril 1926 à l'Ile Maurice
(Océan Indien)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-



CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE L'AMMONIEMIE EN PATHOLOGIE HEPATIQUE

-:-

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1959.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VEITER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	FASQUELLE	
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	CHAILLET-BERT	
Biologie Médicale	FAUVERT	
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.	
Carcinologie	REDON	
Chimie Méd.	JAYLE	
Clinique Chir.	Hôtel-Dieu	MENEGAUX
	Salpêtrière	MOULONGUET
	Cochin	QUENU
	Beaujon	SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES	
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	MERLE d'AUBIGNE	
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN	
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	FEVRE	
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY	
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.	
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS	
Clinique de Puéricult.	LELONG	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS	
Clinique des mal. du sang	MARCHAL	
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE	
Clinique des maladies des enf.	CATHALA	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLRET	

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	}.....	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition)	}.....	BOULIN
Clinique Gynécologique		FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{.....	BARIETY
	{.....	JUSTIN-BESANÇON
	{.....	MOREAU
	{.....	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.		DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{.....	PASTEUR VALLERY-
	{.....	RADOT
Cliniques obstétricales	{.....	LANTUEJOUL
	{.....	VARANGOT
	{.....	LACOMME
Clinique ophtalmologique		RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX
Clinique rhumatologique		COSTE
Clinique stomatologique		DECHAUME
Clinique urologique		FEY
Embryologie		GIROUD
Génétique		LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.		SOULIE
Histologie		VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance		TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive		JOANNON
Médecine du Travail		DESOILLE
Médecine Légale		PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. Méd.		GALLIARD
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE
Pathologie exotique		LAVIER
Path. expérimentale et comparée		LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.		MERKLEN
Pathologie médicale		DECOURT
Path. et Thérapeut. générales		GARCIN
Pédiatrie sociale		JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.		CHEYMOL
Physico-chimie méd.		N...
Physiologie		BINET
Physique médicale		DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)		HAMBURGER
Radiologie médicale		DESGREZ
Technique chirurgicale		PATEL
Thérapeutique		BROUET
Thérapeutique chirurgicale		SENEQUE
Thérapeutique médicale		LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie { CABROL
{ DEBEYRE
{ DELMAS
{ OLIVIER G.
{ Melle GAU-
Ana.Path. { THIER V.
{ BUSSE
{ GOUYGOU
Bactério { CHRISTOL
logie { NEVOT
Biol.Méd. { BOUILLIERE
Chimie Méd. { ETTORI
{ POLONOVSKI J.
Dermato-syph { DUPERRAT
Embryologie { TUCHMANN
Histologie { COUJARD
{ N.
Hydrologie { CORNET
Hygiène { FOYER
{ DEPARIS
Mal.infect. { BASTIN
Médecine { DEROBERT
légale, et { GAULTIER
du Trav. { HADENGUE
Neurochir. { DAVID
Neurologie { LHERMITTE
{ GRASSET
{ LE LORIER
Obstétrique { LEPAGE
{ MERGER
{ MORIN
{ RAVINA
{ ROBEY
Ophtal- { BREGEAT
mologie { DESVIGNES
Orthopédie { JUDET
Oto-rhino { AUBRY
laryngol. { MADURO
Parasito. { BRUMPT
Parasito col. { CHABAUD
{ ABOULKER
Path.chir. { BARCAT
{ BAUMANN
{ CAUCHOIX

MM.

{ DUBOST
{ FAUREL
{ FLABEAU
{ GERMAIN
Pat.chir. { GOSSET
{ LAURENCE
{ LORTAT-JACOB
{ OLIVIER (Cl.)
{ POILLEUX
{ THOMERST
{ VERNE (J.M.)
Pat.expéri- { MAURICE
ment. { LOEPER
{ BOUVIER
{ BOUDIN
{ BRICAIRE
{ BRISSAUD
{ CASTAIGNE
{ CONTE
{ DEROT
Path.Méd. { DOMART
{ LAMOTTE
{ LAROCHE
{ MACREZ
{ MILLIEZ
{ PEQUIGNOT
{ PERRAULT
{ RAMBERT
{ ROYER
{ THIEFFRY
{ TURIAT
{ WOLFROMM
{ POLONOVSKI Cl.
Pédiatrie { MOZZICONACCI
{ JOSEPH
Pharmacol. { Melle LEVY
{ BARGETON
Physiol. { DEJOURS
{ PARROT
Physique { DJOURNO
Médicale { COUCLROT
Pneumo-phthis. { KREIS
Psychiatrie { BARUK
{ PICHOT

MM.

Psych.infant.N....

Rhumatologie DELBARRE

Stomato. { CHAPUT Mme
(CERNEA

MM.

Urologie..... KUSS

Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.

{ AMELINE

{ HUGUIER

{ LEGER

{ PADOVANI

{ ROUX

Clinique) { ECALLE

obstét.) { MAYER

Clin.opht. OFFRET

MM.

Urologie..... N...

{ DREYFUS

Clinique Ma { HAGUENAU

{ KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté

M. MOREL

Secrétaire-Adjoint

Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef

Dr HAHN

Conservateur

Melle GOICHON

{ Melles DUMATTRE

Bibliothécaires

LE NOIR

LAURENT

QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

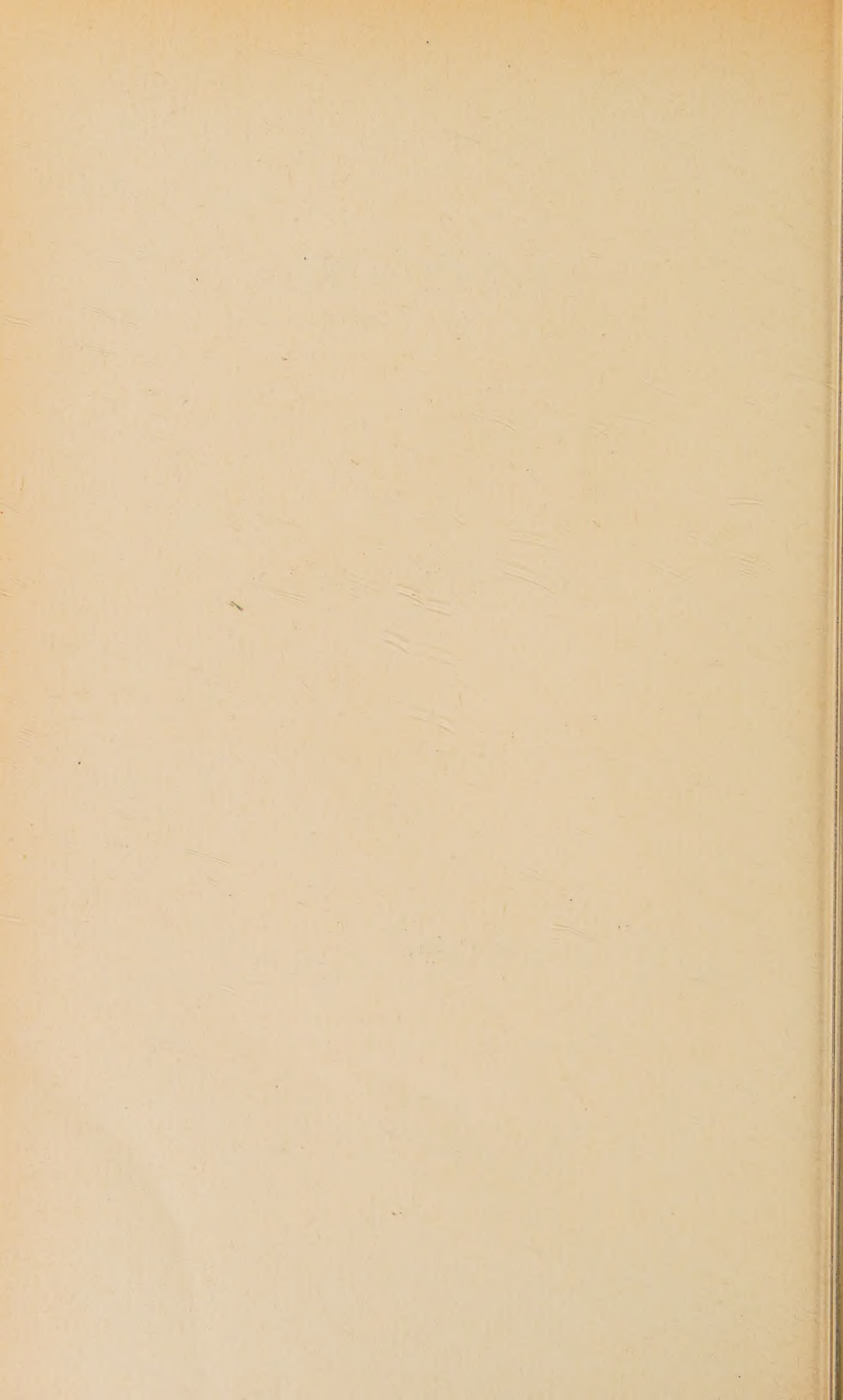
A la Mémoire de ma Mère,

A mon Père,

A mes Frères et Soeurs,

A ma Famille,

A tous mes Amis.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur de clinique thérapeutique
médicale à la Faculté de Médecine de
Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

A mes Maîtres de l'Hôpital Danbury (U.S.A.)

Hommages respectueux.

A mon Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'AMMONIEMIE EN PATHOLOGIE HEPATIQUE

INTRODUCTION

-:-

Les récentes améliorations des techniques de laboratoire ont permis des dosages biologiques de plus en plus fins, qui ont fait d'une part apparaître dans les humeurs des substances dont on ignorait la présence à ce niveau, d'autre part, pour ces substances, des variations de haute signification physiologique et pathologique.

C'est le cas de l'ammonium, dont la présence dans le sang périphérique est aujourd'hui bien établie, à des doses il est vrai très faibles. Mais en même temps que l'on dispose de techniques de détermination de l'ammoniaque dans le sang, on peut en suivre les modifications, normales et surtout pathologiques.

Les recherches de ces dernières années ont été orientées dans trois voies qui en fait, aboutissent au même problème, celui du métabolisme de l'ammoniaque :

- d'une part, les dosages de l'ammoniaque dans le sang ont permis non seulement d'en établir les taux normaux, mais aussi de constater que dans certains états pathologiques, ces taux étaient considérablement augmentés ; c'est le cas dans certaines affections du foie, cirrhose au premier chef, coma hépatique ; dans certaines cardiopathies, dans certaines néphropathies, enfin, dans

certaines états post-hémorragiques ;

- d'autre part, on a pu constater que l'administration thérapeutique de chlorure d'ammonium était susceptible de provoquer, précisément chez les malades appartenant aux groupes morbides cités plus haut, des accidents surtout neurologiques, qu'explique évidemment l'hyperammoniémie du départ, encore aggravée par l'administration du sel;

- enfin, des deux propositions qui précèdent, on a pensé tirer une épreuve d'ammoniémie provoquée, susceptible de permettre le diagnostic de certaines affections dans lesquelles le métabolisme de l'ammoniaque est perturbé, et par conséquent l'administration de sels d'ammoniaque entraîne une élévation rapidement toxique de l'ammoniémie.

Tous ces faits sont donc étroitement apparentés, bien qu'ayant les uns un intérêt tout dogmatique, physiologique et physiopathologique, les autres un intérêt pratique direct, puisqu'il s'agit de mesures thérapeutiques et diagnostiques.

Certes, bien des notions concernant l'origine de l'ammoniaque organique, endogène, et son métabolisme, sont acquises depuis longtemps déjà, puisque ces questions avaient déjà été étudiées par NASH dès 1921, par VAN SLYKE en 1943. L'aspect actuel de la question qui nous occupe ne date cependant guère que de 1952 avec les travaux de POLONOVSKI et collaborateurs et ceux de STAHL, de la même année, qui sont centrés sur l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée et de son mécanisme en particulier chez le cirrhotique. ROGER et STAHL ont également mis en parallèle les anomalies de la réponse

à cette épreuve, et les lésions histopathologiques de la glande hépatique.

SHERLOCK et ses collaborateurs, L. LEGER, ont en 1954 attribué à l'ammoniaque en excès les troubles nerveux d'origine hépatique et portale, question reprise très en détail en 1955 par STAHL. SCHWARTZMANN, cette même année 1955, montra toute la signification que l'on peut attribuer aux taux d'ammonium et de glutamine dans le coma hépatique. BESSMAN, en 1955 et 1956, précisa le rôle de l'ammoniaque dans divers syndromes cliniques, avec fonction hépatique, rénale, cardiaque, perturbée. STEFANELLI montre qu'en pathologie hépatique l'ammoniémie subit des variations importantes, STAHL les retrouve cette fois dans les hémorragies digestives, et SIEVERS et VANDER montrent que l'administration de chlorure d'ammonium provoque chez les sujets atteints de lésions du foie, du rein, du coeur, des troubles toxiques utilisables à des fins diagnostiques. NAJARIAN et HARPER montrent que l'arginine intervient dans l'ammoniémie (1956), ce que FAHEY, en 1957, devait expliquer en détail après administration intra-veineuse d'acides aminés. HEIDORN étudie les effets de l'ACTH sur l'ammoniémie dans les néphroses. FLINK fait intervenir des troubles du métabolisme de l'ammoniaque dans le syndrome de déficit en magnésium (1956). Citons encore les recherches de HORSLEY et collaborateurs sur l'hyperammoniémie dans le choc hémorragique, celles de FISHER dans la cirrhose hépatique, celles de DELP dans le coma hépatique. Enfin, FABIANI et ses collaborateurs viennent d'exposer les données les plus récentes du problème de l'ammoniémie, dans ses aspects physiologiques, pathologiques et biologiques, avec les méthodes de dosage actuellement utilisées.

Voulant surtout aborder le problème sous un angle pratique, nous avons abordé le plan de travail suivant :

- nous verrons d'abord d'après le métabolisme de l'ammonium , ce que représente l'ammoniémie, et quelles sont les méthodes de son dosage ;
- nous verrons ensuite les modifications de l'ammoniémie (en excès) dans certains états pathologiques, lésions du foie, du coeur, du rein, états de choc hémorragique;
- les phénomènes toxiques déclenchés chez ces mêmes malades par l'administration thérapeutique de chlorure d'ammonium ;
- la technique de l'épreuve diagnostique de l'hyperammoniémie provoquée ;
- enfin, nous verrons que l'administration d'acides aminés peut également entraîner une élévation de l'ammoniémie et que l'arginine exerce dans ce sens un effet protecteur.

- II -

L'AMMONIEMIE ET SA DETERMINATION

-:-

On sait donc aujourd'hui que le sang périphérique renferme de faibles quantités d'ammoniaque et l'on dispose de méthodes de leur détermination.

Cet ammoniaque est en réalité l'ion ammonium NH_4^+ .

L'ammoniaque endogène provient de trois origines essentielles :

- au niveau de la plupart des tissus, il se produit, lors des processus de désamination, des quantités assez élevées d'ammoniaque ;
- au niveau du rein (NASH et BENEDICT), il se produit une quantité élevée d'ammoniaque, comme le prouve le fait que l'ammoniémie est, au niveau du sang de la veine rénale, dix fois plus élevée que dans le sang de l'artère rénale ; et cependant, les urines éliminent une partie importante de l'ammoniaque endogène formée dans le rein ;
- au niveau du tractus digestif enfin, il se produit la fraction sans doute la plus importante d'ammoniaque endogène, absorption intestinale des sels ammoniacaux produits dans le tube digestif à partir des protéines ou de leurs produits de dégrada-

tion sous l'action d'enzymes bactériens, les amino-acides, oxydase, uréase. Nous reviendrons sur le fait que le sang de la veine porte contient des quantités d'ammoniaque plus élevées que le sang périphérique.

Dans la formation de l'ammoniaque endogène, intervient la glutamine, mono-amide de l'acide glutamique. C'est sous la forme de cet amide que l'ammoniaque est transporté dans le sang, et le taux en amide est élevé, puisqu'il atteint 60 à 100 mg par litre. Le mono-amide de l'acide glutamique est hydrolysé, désamidé, en acide glutamique et en ammoniaque, ou au contraire, à partir de ces deux corps, le mono-amide glutaminique est à nouveau constitué, sous l'effet des glutaminases tissulaires, surtout musculaires et cérébrales. Ainsi ces glutaminases permettent la formation de l'amide à partir de l'amino-acide, et de l'ammoniaque à partir des processus de désamination. L'hydrolyse de l'amide se produit par action des glutaminases du rein et du foie. Au niveau du rein, l'ammoniaque ainsi libérée est éliminée en presque totalité par les urines, dans le foie, la production d'ammoniaque est rapidement masquée par l'uréogénèse (FABIANI).

Que l'ammoniaque soit d'origine exogène ou endogène, elle doit être éliminée par l'organisme ou être transformée par lui, puisque l'ammoniémie physiologique reste peu élevée. Calculée en azote en effet, l'ammoniémie est de l'ordre de 0,7 mg à 1,9 mg par litre de sang, et la glutaminémie, de 60 à 100 mg par litre. Il se produit donc une élimination, et une détoxification, assurées par le rein et par le foie. Le rein intervient pour maintenir

le pH sanguin à un niveau constant, le foie intervient dans sa fonction uréogénique.

L'ion NH_4^+ possède sur le tissu nerveux une très intense action toxique, aussi, nous le verrons plus loin, toute élévation pathologique de l'ammoniémie risque de se traduire par des manifestations neurologiques, et c'est ainsi entre autres que l'on explique le coma hépatique.

° ° °

Pour doser l'ammoniaque dans les liquides organiques, on dispose de méthodes basées sur la libération d'ammoniaque vis-à-vis de réactifs chimiques. Cette libération peut d'ailleurs intéresser des produits se comportant comme l'ammoniaque sans être exactement l'ammoniaque, ce que l'on a nommé ammoniaque virtuelle, ammoniaque résultant d'artefacts enzymatiques ou chimiques, par dégradation de composés ammoniogènes normalement présents dans le sang, tels la glutamine, la méthylguanidine, l'ergothionéine, l'acide adénylique.

Pour déterminer l'ammoniémie, les méthodes de diffusion sont très utiles ; on déplace l'ammoniaque NH_3 en faisant agir un alcali, à partir des sels ammoniacaux sanguins, on le fixe par une solution acide où on le retrouve sous la forme d'un sel ammoniacal. L'ammoniaque ainsi séparée par diffusion du milieu où elle existait antérieurement est alors évaluée par colorimétrie ou par titrimétrie.

Le dosage de l'ammoniaque par diffusion est connu et utilisé depuis plus d'un siècle

par NEUBAUER. Il est à la base d'un procédé plus récent, rapide et précoce, dit micro-Schlösing. La méthode de diffusion a été perfectionnée et appliquée par CONWAY (1957) aux dosages biologiques en particulier dans le sang.

La seule difficulté est que l'ammoniémie normale est très faible, et que par conséquent son dosage est délicat. Les protéines sanguines exerceraient en effet un effet inhibiteur sur la diffusion de NH_3 ; dans la technique de CONWAY enfin, certaines conditions sont requises, difficiles à réaliser.

C'est pourquoi la méthode de diffusion de SELIGSON paraît avantageuse, elle déplace l'ammoniaque en utilisant le mélange $\text{CO}_3 \text{ K}_2 - \text{CO}_3 \text{ HK}$, et se complète d'une détermination colorimétrique sur le réactif de Nessler (ammoniaque formant en milieu alcalin un complexe avec le mercuri-tétra-iode de potassium, de grand pouvoir colorant). L'ammoniaque préexistant dans le sang sous forme de sels ammoniacaux est ainsi estimé. On peut utiliser d'autres réactions colorées, à la ninhydrine, au phénol-hypochlorite que BERTHELOT avait indiquée, et que VAN SLYKE, puis RUSSELL ont utilisée en biologie.

La technique est la suivante :

- On prélève chez le malade à jeun, 5 à 6 cm³ de sang dans un flacon renfermant 40-50mg d'oxalate de potassium comme anti-coagulant. On dose l'ammoniémie sur le sang total, 2 cm³ chaque fois, dosage effectué en double. Il faut évidemment prendre des précautions, bien nettoyer et laver le flacon receveur de sang, en particulier à l'eau distillée privée d'ammoniaque par passage sur des ré-

sines échangeuses d'ions.

La teneur de l'oxalate de potassium et du fluorure de sodium en NH_4 doit être au plus égale, et mieux inférieure à 0,010 pour 100. Le dosage peut se faire jusqu'à 30 minutes après le prélèvement de sang ; FABIANI recommande d'utiliser du carbonate de potassium hydraté à 1,5 mol. d'eau, ce qu'on obtient soi-même à partir du carbonate anhydre. Il faut vérifier tous les réactifs et même l'eau distillée. On peut utiliser comme fiole à diffusion les flacons ayant renfermé du subtosan hypertonique à 50 cm³. On placera dans chaque fiole soit le produit anti-mousse, soit 11 gouttes d'une solution aqueuse saturée d'alcool octylique. Comme machine à agiter, l'agitateur pour hormonologie a paru convenir à FABIANI.

Chez un sujet normal, ces méthodes vont exprimer l'ammoniémie en valeur azote ammoniacal ($\text{NH}_3\text{-N}$), mais on peut transformer les résultats pour les exprimer en ammoniac NH_3 puisque :

azote ammoniacal = ammoniacque x 0,823

ammoniacque (NH_3) = azote ammoniacal x 1,214.

Les valeurs normales se situent entre 0,7 et 1,9 mg par litre de sang total, ces chiffres exprimant l'azote ammoniacal.

La méthode de CONWAY donne des chiffres normaux plus bas, inférieurs à 0,5 mg par litre. ALBRITTON a donné des extrêmes de 0,12 et 0,24 mg avec une moyenne de 0,18 mg par 100 ml de sang total. SELIGSON trouve

pour le sang total des valeurs moyennes trouvées chez des sujets à foie normal de 1,37 mcg par ml avec des valeurs extrêmes entre 0,75 et 1,96.

Pour le seul plasma, les valeurs moyennes ont été de 0,78 (entre 0,56 et 1,22mcg/ml). NATHAN enfin a trouvé chez les sujets normaux entre 0,47 et 1,02 mg/litre en azote ammoniacal.

- III -

L'AMMONIEMIE DANS DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES

-:-

On trouve une élévation spontanée de l'ammoniémie dans diverses affections, celles surtout qui sont dominées par un trouble fonctionnel du foie (et plus particulièrement sinon exclusivement dans les cirrhoses), par un trouble du coeur, du rein, enfin dans certains états post-hémorragiques. Nous verrons ensuite que dans ces mêmes indications, le traitement par le chlorure d'ammonium, ou l'administration de celui-ci dans un but diagnostique, en entraînant une élévation de l'ammoniémie, déclenche des manifestations toxiques hautement significatives.

°°°

a) Ammoniémie dans les affections hépatiques.

Il s'agit surtout de coma hépatique et de cirrhose. SCHWARTZMANN, utilisant la méthode de BOULANGER, a constaté qu'au cours du coma hépatique, le dosage de la glutamine et de l'ammonium avait une haute signification diagnostique. En effet, dans les conditions normales, la glutamine est trouvée dans le plasma à la dose de 7 à 12 mg par cm³ de plasma. Au cours du coma hépatique, ce chiffre est quatre à cinq fois plus élevé.

VARAY, CROSNIER et MASSON pensent que l'ammoniémie spontanée est presque toujours élevée dans les cirrhoses avec ascite, dans les insuffisances hépatiques graves, dans les comas hépatiques enfin. Mais cette hyperammoniémie classique des cirrhoses est expliquée non seulement par l'insuffisance hépatique proprement dite, mais aussi sinon surtout par la dérivation du sang portal vers la circulation générale par les voies collatérales : facteur sans doute prépondérant, selon H. TRAEGER (1954) puisqu'on trouve une hyperammoniémie dans des cas de shunt porto-cave sans insuffisance hépatique.

Lorsqu'on constate une ammoniémie élevée chez un cirrhotique, par conséquent, le facteur insuffisance hépatique n'occupe pas le premier plan, et outre le shunt porto-cave il faut également faire intervenir l'hémorragie. BLACKERMORE a conseillé de suivre les fluctuations de l'ammoniémie chez les cirrhotiques avant que se soient produites des hémorragies et lorsqu'on établit chez eux un shunt porto-cave chirurgical préventif.

Quelle que soit l'origine de l'hyperammoniémie, celle-ci est constante dans la cirrhose, au point qu'en son absence on peut rejeter ce diagnostic.

Dans le coma hépatique, et parmi les facteurs complexes qui le déclenchent, il faut faire intervenir un encombrement de l'organisme par des déchets azotés, parce que le foie ne peut plus assumer sa tâche uréopoiétique. Dans cette défaillance métabolique, a écrit CHABROL, l'ammoniaque joue un rôle important. Mais le coma hépatique a été également expliqué par d'autres détours par BESSMAN ; défaillant, le foie

ne fournit plus au tissu cérébral le 5-hydroxytryptophane, normalement formé par hydroxylation du tryptophane. Or cet hydroxytryptophane est un précurseur de la sérotonine et l'on arrive à admettre que le coma hépatique résulte et d'une accumulation excessive de la substance neurotoxique qu'est l'ammoniaque, et de la carence en 5-hydroxytryptophane, qui est un prémétabolite essentiel.

FABIANI pense cependant que la détermination de l'ammoniémie n'est pas un bon moyen de diagnostic, qui reposera surtout sur le tableau clinique, ni un moyen de pronostic. SHERLOCK a signalé chez les insuffisants hépatiques, chez les porteurs d'anastomoses porto-caves, ces deux facteurs étant souvent associés, un passage de produits azotés, toxiques, de la veine porte vers la circulation générale, ce qui peut aller jusqu'à entraîner l'apparition de perturbations cérébrales diffuses dont l'expression extrême est le coma hépatique.

SHERLOCK, sur 18 malades atteints d'un trouble fonctionnel du foie, mais surtout tous porteurs d'une circulation collatérale portale importante avec anastomoses porto-caves (mises en évidence par des examens radiographiques, et parfois par splénoportographie) a prélevé dans quelques cas le sang au niveau de la circulation générale et le sang recueilli par cathétérisme des veines sus-hépatiques. Il existait en outre des manifestations neurologiques variables, les unes persistantes, les autres transitoires, d'autres enfin terminales. Ces troubles ont des formes très variables, apathie, confusion mentale, coma, mais aussi, tremblements, mouvements involontaires des bras, de la langue, des mâchoires, des paupières ; on a vu

chez de tels malades une inversion du rythme du sommeil, une véritable boulimie, des troubles de la parole, de la vision, des crampes musculaires.

Les manifestations neurologiques ont été expliquées par SHERLOCK par trois facteurs principaux : l'existence d'anastomoses porto-caves importantes, la présence d'altérations hépatocellulaires, enfin la présence dans l'intestin de produits azotés qui passent dans la circulation.

Le sang portal, on le sait, contient une proportion élevée d'ammonium, d'origine intestinale, qui est transformé lors du passage du sang à travers le foie. L'augmentation du taux d'ammonium dans la circulation générale peut donc provenir ou bien de l'insuffisance hépatique, ou bien d'anastomoses porto-caves très développées qui dérivent le sang portal vers la grande circulation. Tous les malades de SHERLOCK qui présentaient des manifestations neurologiques avaient dans le sang cave un taux d'ammonium très supérieur à la limite habituelle ; chez les insuffisants hépatiques graves, le taux d'ammonium du sang dans les veines sus-hépatiques dépassait le taux d'ammonium dans le sang des veines périphériques. Par conséquent, l'ammonium avait traversé le foie, alors que chez les malades porteurs d'anastomoses porto-caves particulièrement développées, le taux d'ammonium du sang dans les veines périphériques dépassait habituellement le taux du sang des veines sus-hépatiques : l'ammonium d'origine portale était donc passé directement dans la circulation générale par les anastomoses porto-caves, sans traverser le foie. Nous verrons que l'épreuve qui consiste à provoquer des phénomènes d'intolé-

rance par l'administration de sels d'ammonium à de tels malades vérifie l'existence de ce mécanisme. Les troubles nerveux existent donc en cas d'hyperammoniémie, que celle-ci soit provoquée par une insuffisance de la fonction hépatique, ou par le fait que le sang gagnant directement la grande circulation évite le foie en empruntant des anastomoses collatérales.

DELP après avoir déterminé l'ammoniémie chez des donneurs de sang normaux, a fixé comme normales les valeurs entre 50 et 110mcg par 100 cc, les taux entre 111 et 135 mcg par 100 cc étant considérés comme limites, et les valeurs de plus de 135 mcg/100 cc ont été considérées comme pathologiques. L'ammoniémie a été déterminée chez 14 malades atteints d'affections hépatiques, dont 8 avec coma hépatique et six sans coma. Sur les 8 hépatiques avec coma, 3 ont présenté des ammoniémies normales, 5 des taux pathologiquement élevés. Tous les sujets atteints d'affections hépatiques sans coma avaient des ammoniémies normales.

STEFENELLI a examiné des sujets atteints d'hépatopathies diverses, au point de vue ammoniémie. Dans l'hépatite l'ammoniémie est généralement normale, elle est élevée dans la cirrhose, où les valeurs normales sont exceptionnelles. Chez les cirrhotiques en coma hépatique, cet auteur a pu établir un parallélisme net entre les manifestations centrales et l'hyperammoniémie, déterminée par la méthode de CONWAY.

Nous verrons que cette explication pathogénique selon laquelle l'ammoniémie s'élève soit parce que le foie est fonctionnellement défaillant, soit parce que

le sang empruntant la dérivation porto-cave, échappe à l'action uréogénique normale de la cellule hépatique ; cette explication se voit vérifiée par l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée.

b) en pathologie rénale.

Dans certaines affections rénales, l'ammonium du sang périphérique est anormalement élevé. Fait également constaté dans certaines éclampsies gravidiques.

HEIDORN a déterminé les taux d'ammoniaque urinaire chez des sujets atteints de syndrome néphrotique, et a constaté que cette élimination était considérablement augmentée par le traitement par ACTH ; cette action peut s'expliquer soit par un effet direct de l'ACTH ou d'hormones associées cortico-surrénales sur le système enzymatique impliqué dans la désamination de la glutamine, soit par une augmentation de la disponibilité de l'acide aminé.

c) dans les états post-hémorragiques.

Dans les états post-hémorragiques enfin, l'ammoniémie peut se trouver considérablement augmentée ; mais cette constatation peut se rattacher aux affections du foie, puisque dans les hémorragies digestives l'hyperammoniémie est en faveur d'une cirrhose, son absence permettant d'écarter le processus cirrhotique. L'origine essentielle de l'ammoniaque exogène est l'intestin, et un apport massif de sang se traduirait donc par une élévation de l'ammoniémie, élévation d'autant plus accusée que le foie serait davantage dépourvu de sa fonction uréogénique : l'apport du sang provoque-

rait alors une hyperammoniémie provoquée, ce que YOUNG a réalisé en administrant par une sonde gastrique du sang à des sujets hépatiques, et à des témoins : l'ammoniémie augmente en flèche chez les hépatiques.

Cette poussée est donc assez constante pour pouvoir être utilisée dans le diagnostic des hémorragies digestives des cirrhotiques. STAHL a récemment montré, avec BOCKEL, que l'hémorragie digestive des cirrhotiques est suivie très précocement d'une nette élévation de l'ammoniémie, alors que l'ammoniémie reste dans des limites normales chez les non-cirrhotiques. Le seul dosage de l'ammoniémie permet une différenciation rapide entre l'origine cirrhotique et non cirrhotique d'une hémorragie digestive.

Cependant, à l'encontre de cette spécificité cirrhotique de l'hyperammoniémie en cas d'hémorragies, s'inscrivent les très récents travaux de de COSSE et HORSLEY qui, expérimentalement, ont étudié les taux d'ammoniémie chez le chien en état de choc hémorragique irréversible. Tandis que le CO₂ total et le pH tombaient considérablement, le potassium et l'ammonium augmentaient en même temps qu'apparaissaient des altérations de l'ECG. L'administration à l'animal de glutamate monosodique s'est opposée aux modifications électrolytiques du sang et aux altérations de l'ECG, permettant ainsi de plus grandes soustractions de sang, mais sans éviter la mort de l'animal. Ces expériences ont montré que le choc hémorragique s'accompagnait d'une hyperammoniémie. Ce que l'on explique, une fois encore, par le facteur hépatique. Car dans le choc hémorragique, non seulement il y a diminution du flot sanguin à travers la glande hépatique, mais encore augmentation des taux

d'ammonium dans le sang qui pénètre dans le foie. Celui-ci devient incapable de réduire efficacement l'ammonium sanguin et l'ammoniémie va en s'élevant au fur et à mesure que le coma est plus profond. Ces expériences réalisées chez le chien par HORSLEY permettent en outre de penser que les altérations électrocardiographiques du choc hémorragique proviennent et de l'acidose et de l'élévation des concentrations sanguines en ammonium et en potassium. Dans le choc irréversible, ces altérations sont constantes et accusées, et si elles ne sont pas corrigées, aboutissent rapidement à la bradycardie intense, à la fibrillation ventriculaire et à la mort.

Par conséquent, quel que soit l'état pathologique considéré, l'élévation spontanée de l'ammoniémie paraît relever d'un facteur hépatique, que le foie soit devenu incapable d'exercer ses propriétés d'uréopoièse normales, ou que, par la présence d'un shunt porto-cave, le sang ne passe plus par le foie, et donc conserve ses concentrations élevées d'ammoniaque.

Avant d'envisager l'épreuve d'ammoniémie provoquée, utile précisément dans les états pathologiques où cette constante biologique est spontanément élevée, citons le cas du sang conservé en vue des transfusions, et qui s'enrichit en ions NH_4^+ dont les taux atteignent parfois 10 et même 15 ou 16 mg par litre ; il pourrait donc être dangereux d'employer chez le cirrhotique déjà hyperammonique, des sangs conservés trop anciens, à haute teneur en ion ammonium.

- IV -

LES ACCIDENTS TOXIQUES
APRES ADMINISTRATION THERAPEUTIQUE D'AMMONIUM

--

Ici, nous nous trouvons devant deux ordres de faits :

- ou bien, chez un cirrhotique, un malade porteur d'une hyperammoniémie spontanée, l'administration de chlorure d'ammonium réalisée dans un but thérapeutique, provoque des accidents toxiques, d'ordre neurologique ;

- ou bien, le sel d'ammonium est donné dans un but diagnostique, au cours d'une épreuve d'hyperammoniémie provoquée.

Pour VARAY, l'épreuve est un véritable test biochimique des perturbations de la circulation portale. L'épreuve est normale chez les sujets indemnes d'affections hépatiques, elle est fortement positive avec un maximum apparaissant 60 à 90 minutes après l'ingestion du sel d'ammonium dans les cirrhoses ascitiques. Enfin, elle est subpositive dans les ictères par hépatite, normale dans les ictères obstructifs, et dans les hépatites scléreuses anascitiques éthyliques. Mais puisque l'hyperammoniémie a été rendue responsable des troubles nerveux compliquant certaines atteintes hépatiques, par exemple du coma hépatique, l'épreuve qui précisément élève encore l'ammoniémie risque elle aussi d'entraîner des troubles de la série

neurologique. VAN CAULAERT a décrit chez des cirrhotiques ayant reçu du chlorure d'ammonium des convulsions, un état confusionnel, et même de la torpeur, SHERLOCK et collaborateurs ont étudié non seulement l'hyperammoniémie spontanée chez des sujets atteints de lésions hépatiques, non seulement les réactions neurologiques provoquées chez eux par l'ingestion thérapeutique de chlorure d'ammonium, mais encore l'apparition de manifestations neurologiques persistantes lorsque le régime alimentaire était trop riche en protides. L'administration de méthionine à la dose de 12 g par jour aggravait également les phénomènes neurologiques qui furent améliorés par un régime pauvre en protides.

Pour expliquer l'hyperammoniémie des cirrhotiques, J. STAHL a pratiqué les épreuves d'hyperammoniémie provoquée chez ce type de malades, en dosant l'ammoniaque dans les circulations collatérales accessibles à la ponction, et dans la circulation périphérique, au pli du coude ; les taux d'ammonium ont toujours été supérieurs dans le sang de la circulation collatérale, ce qui montre bien qu'il s'agit de sang ayant échappé à l'action uréogénique du foie.

Lorsque l'épreuve d'hyperammoniémie est pratiquée non plus par ingestion, mais par injection intra-veineuse de chlorure d'ammonium, le chiffre d'ammoniémie, chez le sujet normal, est immédiatement élevé, pour revenir rapidement à la normale. Chez le cirrhotique, le retour de l'ammoniémie à la normale se fait avec un retard considérable, parfois au-delà de 45 ou 55 minutes. Ce retard peut s'expliquer, selon STAHL, par l'hypothèse d'un isolement de la cellule hépatique vis-à-vis de la

circulation hépatique, isolement que réaliserait la sclérose particulière à la cirrhose.

STAHL, enfin, a comparé, après ingestion de sels ammoniacaux, les taux d'ammoniémie de la circulation générale à ceux du sang recueilli par cathétérisme de la veine sus-hépatique droite et de la veine cave inférieure, au niveau présumé de l'abouchement des veines sus-hépatiques.

Chez le sujet normal, on n'observe qu'une différence minime entre les ammoniémies des deux territoires circulatoires ; chez le cirrhotique, et déjà avant l'épreuve de surcharge ammoniacale, on trouve des taux d'ammoniaque nettement plus élevés dans les veines sus-hépatiques. Après ingestion par le cirrhotique de sels ammoniacaux, les taux d'ammoniémie s'élèvent dans le sang sus-hépatique à des taux beaucoup plus élevés que dans le sang prélevé simultanément au pli du coude. Par conséquent, l'hyperammoniémie chez les cirrhotiques doit être considérée comme la résultante de deux mécanismes, selon l'hypothèse de VAN CAULAERT vérifiée par STAHL : dérivation vers la circulation générale par la voie anastomotique ;

- mais aussi, d'autre part, shunt trans-hépatique avec absence de contact efficace du sang et des cellules hépatiques, peut-être du fait de la sclérose biveineuse ou monocellulaire.

Si nous revenons aux manifestations toxiques provoquées par l'administration de chlorure d'ammonium chez des malades atteints d'affections cardiaques, rénales, hépatiques, nous voyons que faute d'un

métabolisme normal de l'ammonium par le foie, l'acidose apparaît (comme c'est également le cas lorsque des doses élevées de sels d'ammoniaque sont données au sujet normal).

SIEVERS a rapporté des observations illustrant ces complications du traitement par le chlorure d'ammonium : un malade atteint de rétrécissement mitral, un malade porteur d'une cardite rhumatismale avec régurgitation aortique, un cas d'infection urinaire chez un tabétique âgé, un malade atteint d'insuffisance cardiaque. Le chlorure d'ammonium provoque des phénomènes toxiques d'une part par son action acidifiante qui entraîne un état d'acidose, d'autre part en libérant un radical ammonium qui peut produire des effets toxiques avec ou sans déséquilibres électrolytiques associés. GABUZDA et collaborateurs ont montré que l'administration de médicaments contenant de l'ammoniaque à des malades à fonction hépatique anormale pouvait entraîner un coma hépatique, que l'on peut également provoquer chez des cirrhotiques par l'administration de chlorure ou de citrate d'ammonium, d'urée, ou d'un régime très hautement protéiné. L'ammoniaque est toxique pour le système nerveux central, et l'acide glutamique est une substance qui en liant l'ion ammonium peut en supprimer la toxicité. Agitation, confusion, coma, tremblement des mains, troubles des tracés électro-encéphalographiques, qui traduisent l'intoxication par l'ammonium peuvent être évités par l'administration d'acide glutamique, utilisé également dans le traitement du coma hépatique spontané.

Dans la série de 43 malades ayant présenté un coma hépatique, on trouve, selon DELP,

39 fois un facteur ayant précipité cet accident : 21 fois, hémorragie gastro-intestinale, trois fois l'administration thérapeutique de chlorure d'ammonium et dans un cas le malade avait reçu des résines échangeuses d'ions contenant de l'ammoniaque.

Par conséquent, l'élévation spontanée, pathologique, ou provoquée, diagnostique, de l'ammoniémie relève, en définitive, d'une carence de la glande hépatique qui n'exerce pas son action uréopoiétique : soit que le foie soit fonctionnellement insuffisant, soit que le sang circulant ne passe plus par lui, mais par un court-circuit, un shunt porto-cave.

Quelle qu'en soit l'origine, endogène ou exogène, l'hyperammoniémie entraîne des accidents de la série neurologique, pouvant, dans leur forme extrême, atteindre le coma (hépatique) et la mort.

On chercha, par conséquent, les moyens de lutter contre la toxicité de cette ammoniaque en excès dans le sang circulant. Et depuis 1953 et les travaux de WALSHE, on a pensé que le glutamate de sodium pouvait être utile dans ce sens. Son administration, soit au cours d'un traitement par ammonium chez un cirrhotique, soit pour lutter contre une hyperammoniémie spontanée, pathologique, est justifiée parce que, selon BESSMAN, le glutamate de sodium se combine à l'ammonium pour former la glutamine, qui transporte l'ammonium du rein et en entraîne l'élimination urinaire ; par ailleurs, le glutamate de sodium agit par transamination avec l'acide pyruvique pour former l'acide alphacétoglutarique. Le glutamate de sodium n'est cependant pas constamment efficace

dans le coma hépatique, et l'on a pensé que l'effet était limité par la présence limitée du triphosphate d'adénosine.

FLINK pense que le déficit en magnésium entraîne un syndrome neurologique particulier, tremblement musculaire, mouvements choréiformes, parfois convulsions, délirs. Ce déficit en magnésium s'observe surtout chez les alcooliques chroniques, et chez les cirrhotiques, qui présentent des taux très abaissés de magnésium dans le sérum : aussi chez ces cirrhotiques. L'administration de sels d'ammonium provoque des symptômes neurologiques et mentaux très accusés : par contre, l'administration de doses de sels de magnésium améliore ces manifestations neurologiques chez les sujets dont les taux sériques de magnésium sont bas. Il nous faudra, pour terminer, envisager les cas d'élévation de l'ammoniémie sous l'action des acides aminés.

- V -

AMMONIEMIE ET ACIDES AMINES

- 1 -

KATAPLAN et KATZNER ont étudié les effets d'injections intra-veineuses de L-arginine (25 gr sous la forme chlorhydrate sous 500 cc d'eau stérilisée) chez 10 hommes et 5 femmes entre 24 et 71 ans, ayant des taux élevés d'ammoniémie.

Ces hyperammoniémies avaient des origines diverses :

- la 1^{re} cas par syndrome surrénal exogène, par suite d'un traitement par chlorure d'ammonium ;
- six cas de cirrhose portale avec surcharge des substances azotées au niveau de l'intestin, par régime riche en protéides ou par hémorragie gastro-intestinale ;
- trois cas de cholesté portocave traité chirurgicalement pour éviter une hypertension portale par obstruction intra ou extra-hépatique ;
- cinq cas enfin d'insuffisance hépatique aigüe secondaire à une infection virale.

Chez tous ces malades, l'administration d'arginine a abaissé le taux d'ammoniémie avec amélioration simultanée des manifestations mentales. Chez deux des trois malades

en coma hépatique profond, l'administration d'arginine a entraîné une amélioration biologique et clinique, voire même la guérison complète. La baisse de l'ammoniémie après administration d'arginine a toujours été accompagnée d'une augmentation importante du taux d'urée dans le sang, ce qui incite à penser que l'action thérapeutique de l'arginine sur l'ammoniémie se fait par l'intermédiaire d'un effet sur un précurseur limitant la formation de l'urée à partir de l'ammoniaque.

C'est également ce qu'a observé FAHEY qui a d'une part provoqué une hyperammoniémie en injectant par voie veineuse un mélange d'acides aminés privé d'arginine, et a ainsi d'autre part montré que l'arginine était capable d'abaisser l'hyperammoniémie provoquée par le mélange d'acides aminés. La glycine à elle seule augmente le taux de l'ammoniémie et la L-arginine s'oppose à cette augmentation. Chez des malades recevant par voie veineuse de la glycine ou un mélange d'acides aminés dépourvu de L-arginine, on a observé constamment une élévation de l'ammoniémie et l'apparition de manifestations toxiques. La poussée d'hyperammoniémie a paru dépendre de la quantité d'acides aminés injectée, et de la vitesse avec laquelle l'injection était poussée, des caractéristiques des acides aminés ammoniogènes, l'état de nutrition du sujet, en particulier en ce qui concernait les quantités d'arginine récemment ingérées. Ainsi, chez l'homme la L-arginine est capable de réduire une poussée d'hyper-ammoniémie et de juguler les manifestations toxiques qui y sont associées lors d'une injection intra-veineuse d'acides aminés. On peut administrer l'arginine soit avec les acides aminés, soit en

injection intra-veineuse immédiatement après leur injection, ou encore quelques heures avant elle. Si chez un malade déjà traité par les amino-acides, l'ammoniémie se trouve élevée, on peut encore utiliser la l-arginine qui réduira rapidement l'hyperammoniémie. Tout paraît prouver qu'il existe un circuit métabolique nécessitant la présence de la l-arginine et en rapport avec le cycle de KREBS-HENSELEIT, ce mécanisme intervenant dans le métabolisme des acides aminés lorsque ceux-ci sont administrés à haute dose chez l'homme.

Ces faits ont donc une grosse importance pratique, car ils permettent de déduire une technique thérapeutique de prévention des accidents d'hyperammoniémie spontanée ou provoquée. A côté de la l-arginine, on peut utiliser selon PELNER, le monophosphate -5-d'adénosine, qui paraît éviter la poussée d'hyperammoniémie lors du traitement par chlorure d'ammonium. PELNER fait des injections intramusculaires quotidiennes de 100 mg d'adénosine en gel avec des résultats spectaculaires. Le monophosphate -5- d'adénosine provoquerait la constitution de réserves de triphosphate d'adénosine dans l'organisme. La méthode vaut pour éviter les accidents du traitement par le chlorure d'ammonium, mais aussi pour dissiper rapidement un coma hépatique. Dans les états toxiques provoqués par l'ammonium, on dispose donc de l'acide glutamique, de la l-arginine et du monophosphate -5-d'adénosine.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Les progrès réalisés dans les méthodes de dosages biologiques ont permis de préciser le comportement de l'ammoniémie physiologique et ses modifications sous l'effet d'atteintes hépatiques. Dès que le foie n'est plus capable d'assurer sa fonction d'uréogenèse, en particulier dans la cirrhose, le coma hépatique, le shunt portocave, le taux d'ammoniémie s'élève, entraînant l'apparition d'un syndrome toxique, surtout neuro-psychique, et sans doute responsable du coma hépatique.

II.- C'est précisément chez les malades à fonction hépatique perturbée que l'on peut observer des hyperammoniémies cette fois d'origine exogène, dues à l'administration thérapeutique de chlorure d'ammonium ou d'acides aminés ne comportant pas d'arginine. Il faut donc protéger les malades ainsi traités contre des poussées d'hyperammoniémie, cette protection s'effectuant par les substances capables d'interrompre la chaîne métabolique aboutissant à l'hyperammoniémie : acide glutamique, sels d'adénosine, arginine.

III.- Cette notion d'hyperammoniémie chez les hépatiques a été à l'origine d'une épreuve fonctionnelle très précieuse, qui en provoquant l'élévation du taux d'ammonium sanguin, permet de déceler

ou d'exclure une insuffisance de la glande
hépatique dans sa fonction essentielle
d'uréogénèse.

--

Vu :
Le Président :
signé : A. LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

S.P. BESSMAN

The role of Ammonia in clinical syndromes.

Editorial Ann.Int.Med. XLIV page 1037
1956

Am. Heart Journ. L page 715 1955

M. DELP, W.G. CALKINS, R.W. WEBER

Hepatic coma : a clinical study

Arizona Med. XIV pages 335-342 juin
1957

P. FABIANI, S. BOULU, F. LAINE

L'ammoniémie

Presse Méd. LXVI pages 138-139 25
janv. 1958

J.L. FAHEY

Toxicity and blood ammonia rise resulting from intra-venous amino-acid administration in men : the protective effect of L-Arginine

Journ.Clin.Invest. XXXVI pages 1647-1655 déc. 1957.

C.J. FISHER , W.W. FALON

Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis : their control by the oral administration of Neomycin.

New England Journ.Med. CCLVI pages 1030-1035 30 mai 1957.

E.B. FLINK

Magnesium deficiency syndrome in
man
Journ.Am.Med.Assoc. CLX pages 1406-
1409 21 avril 1956

G.H. HEIDORN

The effect of corticotrophin (ACTH)
on ammonia production in the nephro-
tic syndrome
Am.Journ.Med.Sc. CCXXXI pages 644-
654 juin 1956

J.S. HORSLEY, J.J. DE COSSE, N. HOOD &
Coll.

Elevation of blood ammonium in
hemorrhagic shock
Ann.Surg. CXLVI pages 949-956 déc.
1957

L. LEGER

Les troubles nerveux d'origine
hépatique et portale
Presse Méd. LXII pages 1606-1607
20 nov. 1954

J.S. NAJARIAN, H.A. HARPER

A clinical study of the effect of
arginine on blood ammonia
Am.Journ.Med. XXI pages 832-842
déc. 1956

M. POLONOVSKI & Coll.

Pathologie chimique. II page 1369
1952 Masson éd. Paris

S. ROGER, J. STAHL

Corrélation entre l'épreuve d'am-
moniémie provoquée et l'histopatho-
logie hépatique
C.R. Soc.Biol. CXLVI page 1876
1952

V. SCHWARTZMANN

Glutamine et ammonium, valeur diagnostique de leur dosage au cours du coma hépatique

Soc.Nat.Fr.Gastro-Ent. 12 déc. 1955

S. SHERLOCK, W. SUMMERSKILL, L.P. WHITE,
E.A. PHEAR

Le mécanisme des troubles nerveux d'origine hépatique et portale
Lancet II page 453 4 sept. 1954

M.L. SIEVERS, J.B. VANDER

Toxic effects of ammonium chloride in cardiac, renal and hepatic disease
Journ.Am.Med.Assoc. CLXI pages 410-415 2 juin 1956

J. STAHL, S. ROGER, J. WHITE

Essai d'interprétation du mécanisme de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée chez les cirrhotiques
C.R.Soc.Biol. CXLVI page 1787 1952

J. STAHL

Le mécanisme des troubles nerveux d'origine hépatique et portale
Presse Méd. LXIII page 74 15 janv. 1955

J. STAHL, R. BOCKEL

L'ammoniémie dans le diagnostic des hémorragies digestives
Soc.Méd.Strasbourg 28 janv. 1956

N. STEFANELLI

Blood ammonium level in hepatic disease
Soc.Méd.Interne Vienne 9 fév. 1956

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- L'ammoniémie et sa détermination	17
III.- L'ammoniémie dans divers états pathologiques	23
IV.- Les accidents toxiques après administration thérapeutique de chlorure d'ammonium	31
V.- Ammoniémie et acides aminés	37
VI.- Conclusions	40
VII.- Bibliographie	42

-:-

S E R M E N T

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères, si j'y manque !

--

